

Nataliya Ryshkovska, Krystyna Bohuta, Anastasiya Kruta

Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Danyła Halizkiego we Lwowie

Pacjenci z bólem przewlekłym — specyfika diagnozy zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania

*Some methodological approaches to the complex
diagnosis of mental and behavioral disorders
in patients with chronic pain*

Abstract

The article describes diagnostic aspect of some clinical and psychosocial characteristics of patients with chronic pain syndrome from the viewpoint of the biopsychosocial model of pain. Integrative approach for complex clinical picture: the actual chronic pain, affective and cognitive responses to pain, pain behaviour was emphasized in the paper.

Psychiatry 2016; 13, 4: 198–202

Key words: *biopsychosocial model of pain, chronic pain, diagnosis, testing, pain behaviour*

Wstęp

Uznawana współcześnie i rozpowszechniona biopsychospołeczna koncepcja bólu wyjaśnia różnicę między „chorobą” i „zaburzeniem” w rozumieniu przewlekłego bólu. W myśl tej koncepcji choroba to „obiektywne zdarzenie biologiczne”, które jest powiązane z uszkodzeniem określonych struktur lub układów organizmu, spowodowane zmianami patologicznymi, anatomicznymi i fizjologicznymi. *Disorder*, czyli „zaburzenie” to subiektywne doświadczenie, „samoatrybucja” występująca wtedy, gdy choroba powoduje dyskomfort fizyczny, stres, ograniczenia behawioralne i zaburzenia psychiczne.

U pacjentów z przewlekłym bólem zachodzi kombinacja obu tych kategorii zjawisk, co powoduje indywidualne różnice w doświadczaniu ciężkości stanu chorobowego: intensywności odczuwania bólu, czasu jego trwania i skutków dla danej osoby. Wynika to z wzajemnej interakcji pomiędzy zmianami biologicznymi, stanem psychicznym i środowiskiem społeczno-kulturowym.

Biopsychospołeczne spojrzenie na objawy chorób przewlekłych opiera się na zrozumieniu dynamicznego charakteru tych chorób. Przewlekłe syndromy (zespoły) rozwijają się w czasie. Dlatego choroby te powinny być traktowane jako stały wieloczynnikowy proces, w którym zachodzą dynamiczne interakcje czynników biologicznych, psychologicznych i społecznych na bieżąco kształtujących uczucia i reakcje pacjenta. Czynniki biologiczne mogą z jednej strony inicjować, podtrzymywać i modulować zaburzenia fizyczne, natomiast zmienne psychologiczne wpływają na percepcję i ocenę wewnętrznych cech fizjologicznych, czynniki społeczne kształtują zaś u pacjentów reakcje behawioralne na doświadczenie zaburzeń fizycznych [1].

Z drugiej strony, czynniki psychologiczne oddziałują na czynniki biologiczne, na przykład wpływając na sekrecję hormonów, zmieniając strukturę i procesy biochemiczne w mózgu, modulują aktywność wegetatywnego układu nerwowego. Reakcje behawioralne mogą również wpływać na czynniki biologiczne: na przykład poprzez to, że osoba unika pewnych działań w celu złagodzenia objawów bólowych lub innych. Chociaż początkowo pewne zachowania mogą łagodzić objawy, doprowadzają jednak niekiedy do dalszych zaburzeń adaptacji. W różnych stadiach postępu choroby lub zaburzenia

Adres do korespondencji:

Nataliya Ryshkovska
Narodowy Uniwersytet Medyczny
im. Danyła Halizkiego
ul. Kulparkovska 95, Lwów
e-mail: ryshkovska@gmail.com

względne znaczenie czynników fizycznych, psychologicznych i społecznych może się zmienić. Na przykład w ostrej fazie choroby dominują czynniki biologiczne, ale z upływem czasu na pierwszy plan mogą wpływać czynniki psychologiczne i społeczne, decydując o zachowaniach danej osoby i stopniu jej niepełnosprawności. Ponadto, przy porównywaniu podobnych objawów (analogicznych symptomów) u różnych osób oraz rozważając objawy u tej samej osoby, z czasem behawioralne i psychiczne objawy dysfunkcji znacznie się różnią [2].

W tradycyjnym biomedycznym modelu choroby reakcje emocjonalne i reakcje behawioralne badanych uważane są po prostu za odpowiedź na chorobę lub uraz, mają zatem drugorzędne znaczenie. Wyniki licznych badań opublikowanych od 1960 roku potwierdzają jednak ważną rolę psychologicznych, behawioralnych i społecznych czynników w ekspresji, utrzymywaniu się i nasileniu bólu. Niestety, w praktyce klinicznej, pomimo coraz większej liczby badań, czynniki te są rzadko brane pod uwagę przy leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem.

Czynniki emocjonalne i ból

Ból jest bardzo subiektywnym, osobistym doświadczeniem, zawsze opisywanym w kategoriach czynników czuciowych i emocjonalnych. Zgodnie z definicją badania Międzynarodowego stowarzyszenia bólu jest to „nieprzyjemne uczucia i emocje związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem w różnych tkankach organizmu człowieka” [2–4]. Należy zauważyć w odniesieniu do elementów emocjonalnych, że ból obejmuje wiele różnych emocji, ale są to większości emocje negatywne. Podczas leczenia pacjentów z przewlekłym bólem największą uwagę przyciągają lęk, niepokój i depresja.

Depresja

Zgodnie z literaturą 40–50% pacjentów z bólem przewlekłym cierpi na depresję [2–4]. W większości przypadków, jest ona reakcją pacjentów na ich stan. Niektórzy autorzy sugerują, że przewlekły ból to zamaskowana forma depresji. Pomimo braku dowodów empirycznych hipoteza, że depresja poprzedza rozwój przewlekłego bólu, w niektórych przypadkach jest jak najbardziej prawdopodobna. Na podstawie opisów pacjentów z przewlekłym bólem, nie jest zaskakujące, że większość z nich cierpi na depresję. Ciekawa natomiast wydaje się druga strona medalu, czyli pytanie, jak to jest, że wiele osób z bólem nie cierpi jednak na depresję? Turk i wsp. [2–4] w swoim badaniu stwierdzili, że pośrednikiem między bólem i depresją jest ocena pacjentów z bólem wpływu bólu na ich życie i własną zdolność do kontrolowania bólu i swego życia. Oznacza to, że pacjenci, którzy wierzą, że mogą nadal działać i kontrolować swoje życie, mimo bólu nie ulegają depresji.

Lęk

Występuje powszechnie u pacjentów z przewlekłym bólem. Związane z bólem strach i niepokój przed szkodliwymi skutkami choroby nasilają objawy. Lęk to stan emocjonalny, który oddziałuje na proces oceny własnej sytuacji. Można w tym miejscu zacytować Hamleta: „Nie ma rzeczy złych lub dobrych, to myśl czyni je takimi” [2]. Istnieje związek pomiędzy stanem emocjonalnym i procesami poznawczo-interpretacyjnymi, czego rezultatem jest to, że myśli wpływają na nastrój, nastrój wpływa na ocenę i ostatecznie na doświadczenie bólu. Groźba silnego bólu przyciąga uwagę osoby i uwagę tę trudno wtedy przestawić na inne tory.

Stała czujność i unikanie szkodliwych bodźców oraz przekonanie, że są one sygnałem progresji choroby, powodują, że nawet odczucie bólu o niewielkim nasileniu może prowadzić do doświadczenia rozdzierającego bólu. Z kolei jego doświadczenie jest w stanie wywołać bardzo negatywne myśli, które powodują narastanie strachu przed potęgowaniem się bólu, uszkodzeń i ich konsekwencji.

Zachowanie unikania bardzo szybko może zostać utrwalone, gdyż doraźnie prowadzi do zmniejszenia cierpienia związanego z odczuciem bólu. Jednak unikanie jest reakcją nieodpowiednią, jeśli utrzymuje się i prowadzi do zwiększonego lęku, ograniczenia aktywności fizycznej i innych efektów fizycznych i psychicznych, które przyczyniają się do narastania niepełnosprawności i rozprzestrzeniania się bólu. Wyniki badań wykazały, że obawa przed aktywnością fizyczną i strach przed doznaniem urazu, lub ponownego urazu, wiążą się bardziej z wyobrażeniami przez osobę ograniczeniami funkcjonalnymi niż z samymi parametrami biomedycznymi. Około dwie trzecie pacjentów z niespecyficznym bólem w odcinku lędźwiowym, tam, gdzie znajduje się obciążenie mięśni pleców, unika pracy w obawie przed ponowną traumatyzacją. Co ciekawe, wykazano, że redukcja lęku prowadzi do poprawy funkcjonowania, zmniejsza odczuwany stres i łagodzi ból. Oczywiście, strach przed bólem i niepokój co do tego, jak uniknąć jego szkodliwych skutków odgrywają ważną rolę w utrzymaniu przewlekłego bólu, co należy ocenić i uwzględnić przy wyborze leczenia.

Drażliwość

Często drażliwość obserwuje się u pacjentów z przewlekłym bólem. Frustracja, związana z obecnością objawów, ograniczona informacja o przyczynie bólu, wiele niepowodzeń leczenia wraz z irytacją adresowaną do lekarzy, systemu opieki, do członków rodziny i do siebie — prowadzą do dysforycznego nastroju pacjentów. Dokładne mechanizmy zwiększonego bólu z powodu drażliwości i frustracji pozostają nieznane. Jedną z możliwych przy-

czyn wpływu drażliwości na zwiększenia odczuwania bólu jest zwiększona aktywacja wegetatywnego układu nerwowego.

W ostatnich latach obserwuje się szybki wzrost objawów bólu przewlekłego w ogólnej strukturze chorób w populacji. Według badań epidemiologicznych występowanie przewlekłych zespołów bólowych (przy wykluczeniu chorób onkologicznych) obejmuje nie mniej niż 40% dorosłej populacji i liczby te rosną [3, 5–9].

Ostry ból jest zazwyczaj objawem choroby lub urazu, a ból przewlekły odrębną jednostką chorobową, która powoduje znaczne szkody nie tylko dla indywidualnego pacjenta (jak zmniejszenie możliwości pracy i w przyszłości, niepełnosprawność), ale także dla społeczeństwa jako całości. Dzieje się tak w wyniku ogromnych strat gospodarczych: w wieku powyżej 25 lat z powodu bólu przewlekłego jest wyłączone z pracy przez co najmniej tydzień na rok — 30% populacji, powyżej 40 lat — ponad 60%. Dlatego przewlekły ból jest uznawany za jeden z największych problemów współczesnej medycyny.

Między przewlekłym bólem i czynnikami psychologicznymi istnieje wzajemna relacja. Podczas gdy, na przykład, stosunek pomiędzy depresją i bólem jest dobrze znany, ich interakcja bywa często procesem bardzo trudnym do opisanego. Czynniki psychologiczne i wyobrażenia pacjentów dotyczące znaczenia bólu wpływają na percepcję intensywności bólu. Ból może wywołać objawy depresyjne, a także wpływać na stopień odczuwania ich nasilenia. Wyniki badań pokazują, że stopień, w jakim przewlekły ból ogranicza normalne funkcjonowanie, ma w większym stopniu negatywny wpływ na sferę afektywną niż intensywność rzeczywistego natężenia bólu [5–9].

Na podstawie założeń biopsychospołecznego modelu bólu, w tym elementów fizycznych, psychologicznych i społecznych, właściwe leczenie pacjentów powinno być oparte na podejściu multidyscyplinarnym, które pozwala na osiągnięcie dobrych wyników terapeutycznych w tej grupie pacjentów i jest obecnie uważane za „złoty standard” leczenia chorych z przewlekłym bólem różnej etiologii.

Obecnie zgromadzone dowody wskazują na fakt, że poziom niezdolności do pracy, jakości życia, a nawet nasilenia objawów klinicznych u pacjentów z przewlekłym bólem są determinowane przez ich stan psychiczny i społeczno-kulturowy. Psychologiczne postawy pacjentów odgrywają ważną rolę w przewlekłym bólu, a w wielu przypadkach są kluczowymi czynnikami, które decydują o ostatecznym rokowaniu [10–14].

Istnieje wiele badań na temat indywidualnych cech osób badanych dotyczących radzenia sobie z bólem. Dla Lazarus [15] bolesne instalacje jest bardzo osobistym pojęciem pacjenta, jego przyczyn i sposobów leczenia

(komponent poznawczo-afektywny), które determinują powstawanie pewnych wzorców zachowań (składnik behawioralny). Wśród stylów radzenia sobie z bólem rozróżnia się adaptacyjne, które ułatwiają lepszą adaptację do ludzkiego bólu, i dezadaptacyjne nastawienia, jak irracjonalna negatywna reprezentacja bólu pacjenta, która narusza jego adaptację życiową. Większość badań nad nastawieniami pacjentów do przewlekłych zespołów bólowych wiąże się z bólem przy reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobą zwyrodnieniową stawów, fibromialgią oraz bólami pleców [16–20]. Ich wyniki wykazały, że dezadaptacyjne nastawienie do bólu, które może prowadzić do jego chroniczności, jest jednym z głównych czynników ryzyka słabej odpowiedzi na leczenie. Naukowcy odkryli, że stosunek pacjenta do bólu i jego niezdrowe zachowania pozwalają lepiej przewidywać skuteczność leczenia i efekty samej choroby niż cechy kliniczne zaburzeń bólowych i afektywnych. Wysokie poziomy dezadaptacyjnych nastawień do bólu nie poddają się farmakoterapii, lub prowadzą do nawrotów objawów po leczeniu.

Ludzka reakcja na ból jest bardzo osobista, przebiega na podstawie fizjologicznej, ale także na bazie cech osobowości, wcześniejszych doświadczeń życiowych, czynników rodzinnych i kulturowych. Według opinii Flaherty [za: 3] zmiany w reakcjach behawioralnych i psychologicznych na ból są brane pod uwagę w prowadzeniu terapii. Strach człowieka lub błędne przekonania na temat źródła bólu i strach przed ponownym urazem mogą wpływać na percepcję bólu i odzyskiwanie perspektywy wyzdrowienia. Zachowania unikające mogą wystąpić u pacjentów z przewlekłym bólem, lecz mogą i powinny być zmienione poprzez korekcję czynników poznawczych i emocjonalnych.

W celu pełnego zrozumienia perspektywy pacjenta i zrozumienia, co wpływa na jego zachowanie, niektóre z tych zależności i przekonań mogą podlegać ocenie.

Istnieje wiele narzędzi do analizy na lęku lub przekonaniach dotyczących bólu, które mają dobrą wiarygodność i rzetelność, a więc mogą być przydatne w terapii pacjenta z przewlekłym bólem, na przykład Skala stosunku do bólu (SOPA-R, *Survey of Pain Attitudes-Revised*) — w najnowszej wersji oceniająca siedem wskaźników, które odzwierciedlają specyfikę reakcji chorych na przewlekły ból [21, 22]. Mierzy ona następujące aspekty psychologiczne:

- 1) kontrolę (poczucie kontroli nad bólem),
- 2) niepełnosprawność (ustawienie pacjenta dotyczące możliwości rozwoju niepełnosprawności),
- 3) leczenie (wiarę w możliwości leczenia za pomocą środków medycznych),
- 4) pielęgnację (ocenę pacjenta stopnia opieki ze strony innych),

- 5) farmakoterapię (stosunek pacjentów do terapii lekami),
- 6) emocje (nastawienie pacjenta i wpływ emocji na intensywność bólu),
- 7) uszkodzenia (przekonanie, że ból jest odbiciem uszkodzeń fizycznych).

Te wskaźniki oceny są również podstawą uprzedmiotowienia powodującego niezdrowe zachowanie. Przekonanie, że ból jest stały, a zmniejsza się w wyniku leczenia, istotnie koreluje z gorszą odpowiedzią na leczenie zachowawcze. Wiara pacjenta, że jego ból nie ma fizjologicznych przyczyn, częściowo wiąże się z rozwojem rzadkiej dezadaptacji psychologicznej i somatyzacji po leczeniu. Wreszcie, wiara w stabilność bólu wiąże się z negatywną postawą wobec siebie i mniejszą kontrolą nad bólem.

Wyniki licznych badań wskazują na istotną rolę czynników psychologicznych i społeczno-kulturowych, które determinują skuteczność leczenia i wyniki terapii u pacjentów z bólem przewlekłym. Jednym z najważniejszych czynników ryzyka słabej odpowiedzi na terapię jest stworzenie przez pacjenta dezadaptacyjnego wzorca nastawień do bólu. Dlatego wczesne wykrywanie tego rodzaju dezadaptacyjnego zachowania i sukces jego korekcji może pozwolić na osiągnięcie lepszych wyników leczenia.

Terapia

Na podstawie doświadczeń leki są w terapii opisanych tu problemów stosowane pragmatycznie, chociaż nie ma wielu wyników badań co do efektów ich działania. Zasadniczo, należy omówić z pacjentem możliwe efekty oraz ograniczenia stosowania leków w celu wzmocnienia poczucia własnej skuteczności. Leki umożliwiają pro-

wadzenie psychoterapii, ale nie mogą być ostatecznym rozwiązaniem problemów.

Często stosowane bywają selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*). Efekt leków z grupy SSRI potwierdzono w oddzielnych badaniach. Dla uzyskania lepszego działania przeciwdepresyjnego i przeciwłękowego często stosuje się leki z grupy SNRI. Mają one przede wszystkim niskie potencjalne interakcje, a ich działania niepożądane są nieznaczne (prawie bez przyrostu masy ciała). Dodatkowo istnieją badania wskazujące na ich działanie łagodzące ból [3, 23] Wraz z działaniem wobec objawów depresji i lęku pozwalają na uzyskanie lepszej kontroli emocji i tłumienia impulsów niż leki SSRI. Alternatywą mogą być leki przeciwpadaczkowe i stabilizujące nastrój: takie jak karbamazepina i kwas walproinowy.

Zaburzenia snu i nadmiernego pobudzenia są często trudne do znacznego złagodzenia i z tego względu wielu pacjentów wymaga dodatkowych leków. W takich wskazaniach skutecznie działają atypowe leki przeciwpsychotyczne, stosowana najczęściej w średnim zakresie dawek. Wiele ośrodków klinicznych używa powszechnie kwetiapiny. Efektem ubocznym długotrwałego podawania tej grupy leków może być stopniowy wzrost masy ciała. Klasycznych neuroleptyków, silnych leków przeciwpsychotycznych należy unikać w miarę możliwości, z powodu braku działania terapeutycznego i silnych efektów ubocznych. Benzodiazepiny ze względu na duże ryzyko wystąpienia uzależnienia powinny być podawane wyłącznie w krótkim okresie, maksymalnie do 4–6 tygodni. Istnieją także doniesienia mówiące o dobrych rezultatach leczenia pregabaliną [24–31].

Streszczenie

W artykule omówiono kliniczną i psychospołeczną charakterystykę pacjentów z zespołem przewlekłego bólu na podstawie jego biopsychospołecznego modelu. Przedstawiono jednolite podejście do złożonego obrazu klinicznego, który stanowią przewlekły ból oraz afektywna i poznawcza odpowiedź na ból, a także zachowania osoby doświadczającej przewlekłych dolegliwości bólowych.

Psychiatri 2016; 13, 4: 198–202

Słowa kluczowe: biopsychospołeczny model bólu, przewlekły ból, diagnostyka, zachowania związane z bólem

Piśmiennictwo:

1. Gatchel R.J., Peng Y.B., Peters M.L., Fuchs P.N., Turk D.C. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin* 2007; 133 (4): 581–624.
2. Голубев В.Л., Данилов А.Б. Психологические установки пациента и переживание боли. Специальный выпуск «Болевой синдром». *РМЖ* 2009; 11–14.
3. Чабан О.С., Хаустова О.О. Терія хронічного алгічного синдрому у пацієнтів з неспихотичними депресивними розладами і коморбідною соматичною патологією. *Український вісник психоневрології* 2010; 18: 67–72.
4. Эмптедж Н.П., Эмптедж Н.П., Стурм Р.С., Робинсон Р.Л. Депрессия и коморбидная боль как предикторы функциональных ограничений, потери работы, страховки и удорожания стоимости медицинской помощи. *Социальная и клиническая психиатрия* 2011; 21 №1: 35–36.
5. Arnold L.M., Hudson J.I., Keck P.E. i wsp. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1219–1225.
6. Chapman C. Managing pain in the older person. *Nurs. Stand.* 2010; 25: 35–39.
7. Cook K.F., Keefe F., Jensen M.P. i wsp. Development and validation of a new self-report measure of pain behaviors. *Pain* 2013; 154: 2867–2876.
8. Corruble E., Gueffi J.D. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000; 33: 307–309.
9. Deyo R.A., Mirza S.K., Turner J.A., Martin B.I. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J. Am. Board Fam. Med.* 2009; 22: 62–68.
10. Frampton C.L., Hughes-Webb P. The measurement of pain. *Clin. Oncol.* 2011; 23: 381–386.
11. Geisser M.E. The influence of coping styles and personality traits on pain. W: Dworkin R.H., Breitbart W. *Psychosocial aspects of pain: a handbook for health care providers, progress in pain research and management* (Vol. 27). IASP Press, Seattle 2004: 521–546.
12. Giesecke T., Gracely R.H., Williams D.A. i wsp. The relationship between depression, clinical pain and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 1577–1584.
13. Green L. Assessment of acute and chronic pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2013; 14: 488–490.
14. Larson S.L., Clark M.R., Eaton W.W. Depressive disorder as a long-term antecedent risk factor for incident back pain: 13-year follow-up study from the Baltimore Epidemiological Catchment Area sample. *Psychol. Med.* 2004; 34: 211–219.
15. Lazarus R.S., Folkman S. *Stress Appraisal, and Coping*. New York 1984: 456.
16. Li J.-X. The application of conditioning paradigms in the measurement of pain. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 716: 158–168.
17. Manchikanti L., Fellows B., Pampati V. i wsp. Comparison of psychopathological status of chronic pain patients and the general population. *Pain Physician* 2002; 5: 40–48.
18. McGuire D.B. Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *J. Pain Symptom Manag.* 1992; 7: 312–319.
19. Misailidou V., Malliou P., Beneka A. i wsp. Assessment of patients with neck pain: a review of definitions, selection criteria, and measurement tools. *J. Chiropractic Med.* 2010; 9: 49–59.
20. Mystakidou K., Tsilika E., Parpa E. i wsp. Exploring the relationships between depression, hopelessness, cognitive status, pain and spirituality in patients with advanced cancer. *Arch Psychiatr. Nurs.* 2007; 21: 150–161.
21. Mystakidou K., Tsilika E., Parpa E. i wsp. Psychological distress of patients with advanced cancer: Influence and contribution of pain severity and pain interference. *Cancer Nurs.* 2006; 29: 400–405.
22. Picavet H.S., Vlaeyen J.W., Schouten J.S. Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 1028–1034.
23. Cardenas D.D., Nieshoff E.C., Suda K. i wsp. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80: 533–539.
24. Tauben D., Theodore B.R. Measurement-based stepped care approach to interdisciplinary chronic pain management. *Pract. Manag. Pain (Fifth Edition)* 2013: 37–46.
25. Siddall P.J., Cousins M.J. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 67: 1792–1800.
26. Attal N. Pharmacological treatment of neuropathic pain in primary care. *Rev. Prat.* 2013; 63: 795–802.
27. Ohtori S., Inoue G., Orita S. i wsp. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med. J.* 2013; 54: 1253–1258.
28. Blanco Tarrío E., Galvez Mateos R. i wsp. Effectiveness of pregabalin as monotherapy or combination therapy for neuropathic pain in patients unresponsive to previous treatments in a Spanish primary care setting. *Clin. Drug Investig.* 2013; 33: 633–645.
29. Martinotti G., Lupi M., Sarchione F. i wsp. The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 6367–6374.
30. Siwek M. Leki przeciwdepresyjne w terapii bólu. W: Dudek D. (red.) *Ból i depresja*. Termedia, Poznań 2011: 141–166.